

REC'D 08 MAR 2005

WIPO PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

CZ 05/00024

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
Zentiva, a. s., Praha, CZ

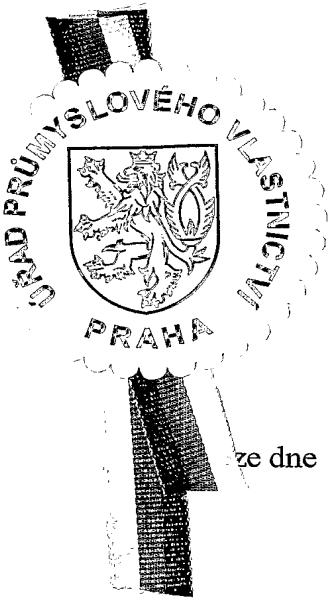
podal(i) dne 8.7.2004

přihlášku vynálezu značky spisu **PV 2004-798**

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



ze dne 6.1.2005



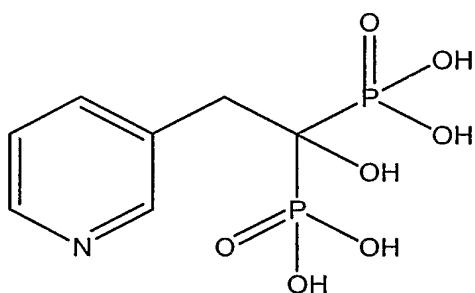
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Semikrystalická forma risedronátu monosodného, způsob jeho přípravy a léková forma ho obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká nové semikrystalické formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové vzorce (I)



(I)

a způsobu její výroby, jakož i lékové formy ji obsahující.

Dosavadní stav techniky

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (RISEDRONÁT) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (ALENDRONÁT) jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyloctové s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolyze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich

různých hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl.

3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v přihlášce WO 01/56983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním isopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupné chlazení vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemipentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvých krystalů, kterou je nejvhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

Léková forma obsahující monohydrát, popsána v přihlášce WO 01/56983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

V patentu CZ 293349 jsou popsány vyšší hydráty monosodné di- a tri-sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny. Ukázalo se, že tyto soli nepřibírají další vodu z ovzduší, a lze předpokládat, že kompozice s nimi bude stabilnější než s dříve popsanou směsí mono- a pentahemihydrátu monosodné soli. Mimo jiné, je tu popsána forma monosodné soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternativních řešení k dříve popsánému hemipentahydrátu. Je stabilní zejména ve vlhkém prostředí. Tento hydrát byl připraven z roztoku monosodné soli ve vodě, který se při teplotě 80 °C vlije do isopropanolu zchlazeného na -7 °C až -10 °C.

Jiné řešení je popsáno v patentové přihlášce WO 03/086355. Struktura dříve známého hemipentahydrátu zde byla označena jako polymorf A. Nová krystalická forma B, uvedená v této přihlášce, je monohydrát, na rozdíl od dříve známého monohydrátu je

stabilní za normálních podmínek. Ve vynálezu se dále definují další krystalické formy C až H.

Postupy přípravy jednotlivých forem spočívají, bud' ve varu suspenze kyseliny risedronové v roztoku hydroxidu sodného ve směsi voda - organické rozpouštědlo, nebo v zahřívání monosodné soli na teplotu 100 až 200 °C, nebo v dlouhodobém vystavení soli vlhké atmosféře.

Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické. V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfni forma je lépe biologicky dostupná. Protože je u soli bisfosfonových kyselin obecně velmi nízká biologické dostupnost - organismus obvykle zužitkuje okolo 1 % celkové hmoty užité účinné látky - je žádoucí najít takové formy, u kterých by byl tento zužitkováný podíl vyšší.

Předkládaný vynález se proto zabývá novou semikrystalickou formou monosodné soli kyseliny risedronové (též risedronátu sodného).

Podstata vynálezu

V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká – semikrystalickou monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení semikrystalický risedronát.

Předmětem vynálezu je nová semikrystalická forma risedronátu. Ukázalo se, že tato forma je stabilní při běžných podmínkách a je vhodná pro přípravu lékové formy. Semikrystalická forma risedronátu může obsahovat 0 až 7 % vody. Ve výhodném provedení obsahuje 4 až 7 %, kdy je látka stabilnější i ve vlhkém prostředí.

Semikrystalickou formou lze charakterizovat jako prakticky amorfni látku tedy takovou, u které není identifikována žádná krystalická mřížka. U semikrystalické formy však mohou být metodami strukturní analýzy identifikovány větší či menší náznaky uspořádání. Vzhledem k tomu, že obvyklými metodami lze stanovit příměs krystalické fáze v koncentraci 2 až 5%, je zřejmé že semikrystalická forma obsahuje, pokud vůbec, jen velmi malé množství krystalické fáze. Intenzita ojedinělých píků

naměřených metodou RTG difrakce by však odpovídala podstatně většímu podílu. Semikrystalickou formu tedy nelze charakterizovat jinak než amorf s náznakem uspořádání v určitém směru, tedy nikoli v trojrozměrné krystalické mřížce.

Tato forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, kde lze pozorovat dva ostré charakteristické píky u úhlů 5,85 a 6,99° 2θ, navíc je tato forma je charakteristická velmi širokým pásem u 17,6° 2θ a platem (bez píků) mezi 23 - 35° 2θ. U ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spekter a IČ spekter jsou pozorovatelné rozšířené linie, způsobené neexistencí preferenční orientace molekul v semikrystalické formě. Zejména je látka podle vynálezu charakterizována rozšířenými pásy 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 a 809 cm^{-1} v IČ spektru a rozšířenými pásy 137,9, 124,5, 73,6, 36,8 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.

Semikrystalickou formu lze připravit zahříváním krystalického pentahydruátu risedronátu na teplotu vyšší než 60 °C po dobu několika hodin, zejména na teplotu 60 °C až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100 °C až 140 °C, zvláště výhodné pak při 110 °C.

Obsah vody v semikrystalické formě risedronátu sodného se stanovuje metodou TGA a závisí na délce a teplotě sušení a nemá vliv na změnu charakteristických spekter látky.

Dalším aspektem vynálezu je léková forma s obsahem semikrystalického risedronátu.

Preferovaná léková forma k využití semikrystalického risedronátu je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablety použita vhodná ředitla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředitla vykonává směs látek manitol a mikrokryystalická celulóza. Tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

Léková forma může obsahovat 5 až 35 mg účinné látky, vztaženo na čistou kyselinu risedronovou. Výhodná forma je 5 mg pro podávání jedenkrát denně a 35 mg forma pro podávání jedenkrát týdně.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje IČ spektrum semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 2 představuje ^{13}C CP MAS NMR spektrum semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 3 představuje ^{31}P CP MAS NMR spektrum semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 4 představuje RTG difraktogram semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

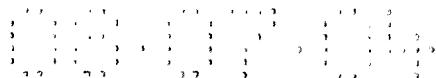
Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 110 °C po dobu 20 hodin. Bylo získáno 8,2 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí (obrázek 4) , ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry (obrázek 2 a 3) a IČ spektry (obrázek 1). Takto připravený semikrystalický risedronát obsahoval 1,7 % vody.

Příklad 2

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 50 °C po dobu 5 hodin, poté byla teplota zvýšena na 100°C a sušeno bylo 10 hodin. Bylo získáno 8,5 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry a IR spektry. Takto připravený semikrystalický risedronát sodný obsahoval 1,5 % vody.



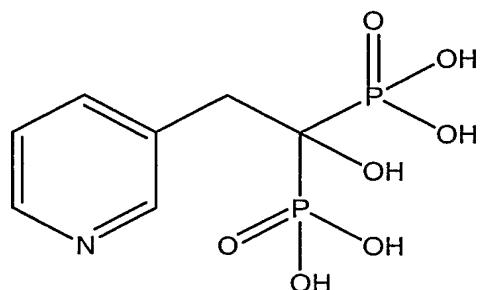
Příklad 3

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno za tlaku 10 – 30 kPa při 100°C po dobu 10 hodin. Bylo získáno 8,1 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difraccí, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry a IR spektry. Takto připravený semikrystalický risedronát sodný obsahoval 0,8 % vody.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě.
2. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1, vyznačující se RTG difraktogramem pořízeném v záření CuK α vlnové délky 1,541874 Å zářením charakterizovaným dvěma ostrými píky při úhlech 2θ 5,85 a 6,99° a širokým pásem u 2θ 7,6° a platem (bez píků) mezi úhly 2θ 23 - 35°
3. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1, charakterizována rozšířenými pásy 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 a 809 cm $^{-1}$ v IČ spektru a rozšířenými pásy 137,9, 124,5, 73,6, 36,8 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.
4. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1, 2 nebo 3, charakterizovaná obsahem vody v množství 0 až 7 % hmotnostních, která nemá vliv na semikrystalický charakter látky.
5. Látka v semikrystalické formě podle nároku 4, mající obsah vody 4 až 7 % hmotnostních.
6. Způsob přípravy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová vzorce (I)**



(I)

v krystalické formě zahřívá na teplotu 50 až 120 °C, tlaku 10 až 100 kPa, po dobu 1 až 48 hodin.

7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se použije krystalická látka vzorce I ve formě pentahydrátu.
8. Způsob podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že se krystalická forma látky vzorce I zahřívá na teplotu 50 až 100 °C při postupně se zvyšující teplotě.
9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se pentahydrát látky vzorce I zahřívá na 110 °C pod dobu 18 až 48 hodin.
10. Způsob podle nároku 7 nebo 8, vyznačující se tím, že se zahřívání provádí za sníženého tlaku, s výhodou při tlaku 10 až 30 kPa.
11. Léková forma, vyznačující se tím, že obsahuje látku v semikrystalické formě podle nároku 1 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.
12. Léková forma podle nároku 11, vyznačující se tím, že se jedná o tabletu zahrnující navíc kombinaci látek manitol a mikrokryystalická celulóza.
13. Léková forma podle nároku 11 nebo 12, vyznačující se tím, že obsahuje 5 nebo 35 mg účinné látky.

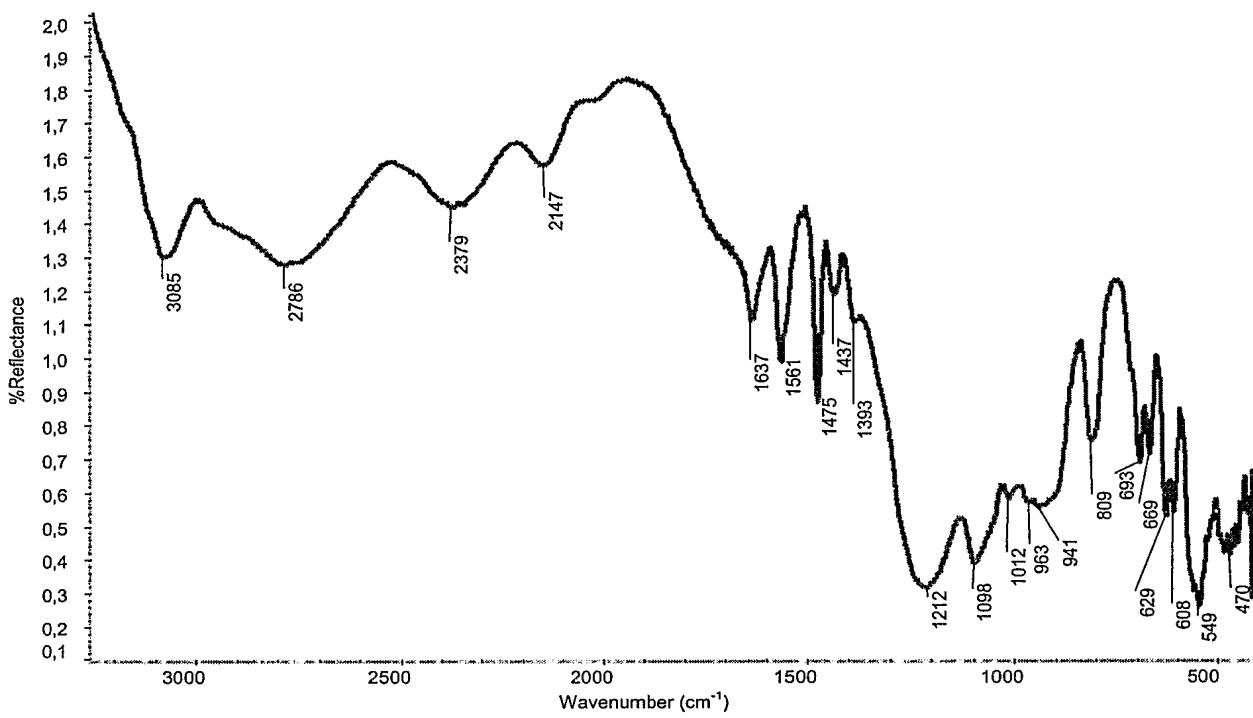
Anotace

Název vynálezu: Semikrystalická forma risedronátu monosodného, způsob jeho přípravy a léková forma ho obsahující

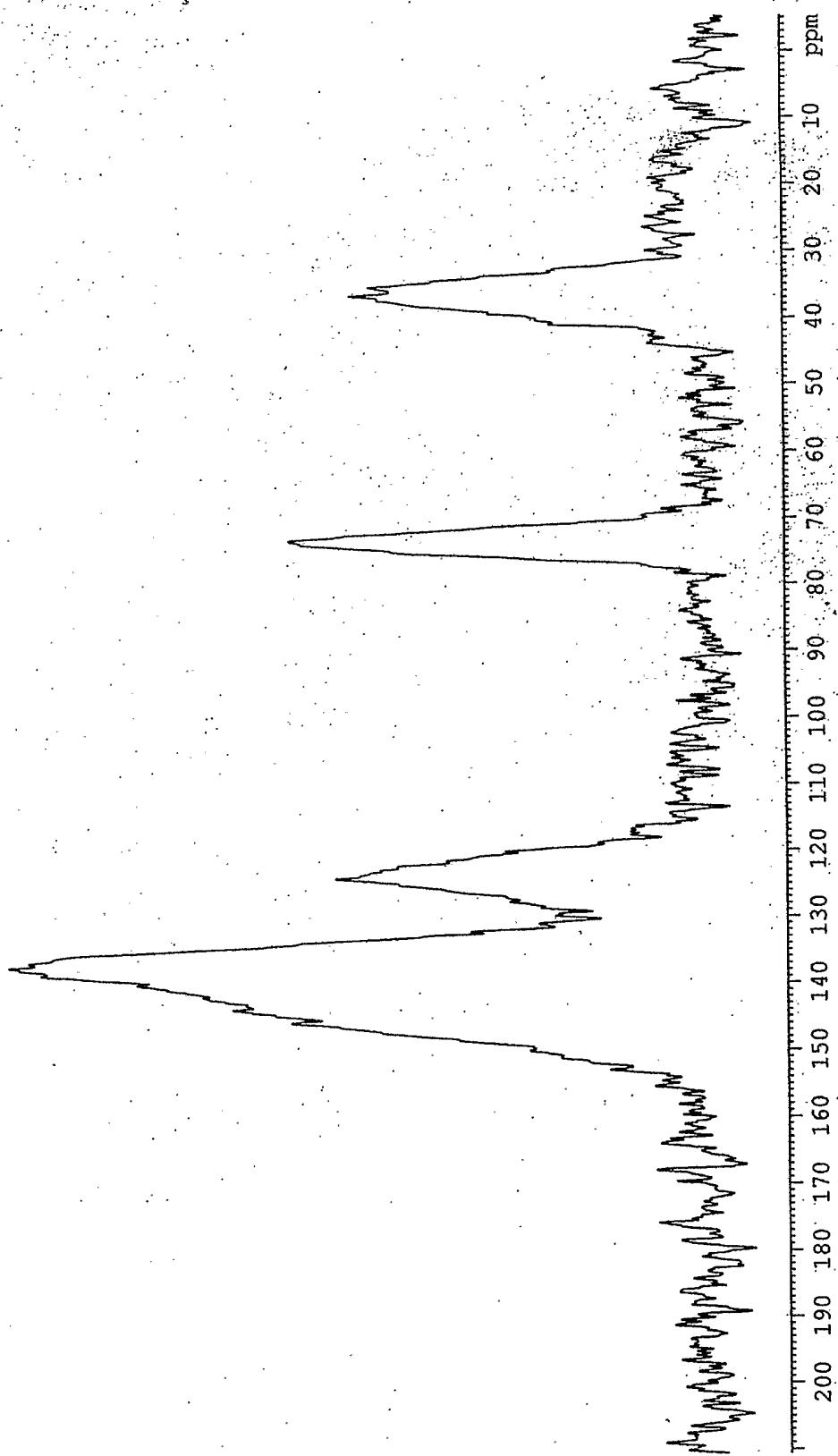
Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě a její léková forma. Způsob její přípravy spočívá v tom, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová v krystalické formě zahřívá na teplotu 50 až 120°C, tlaku 10 až 100 kPa, po dobu 1 až 48 hodin.

Obr. 1

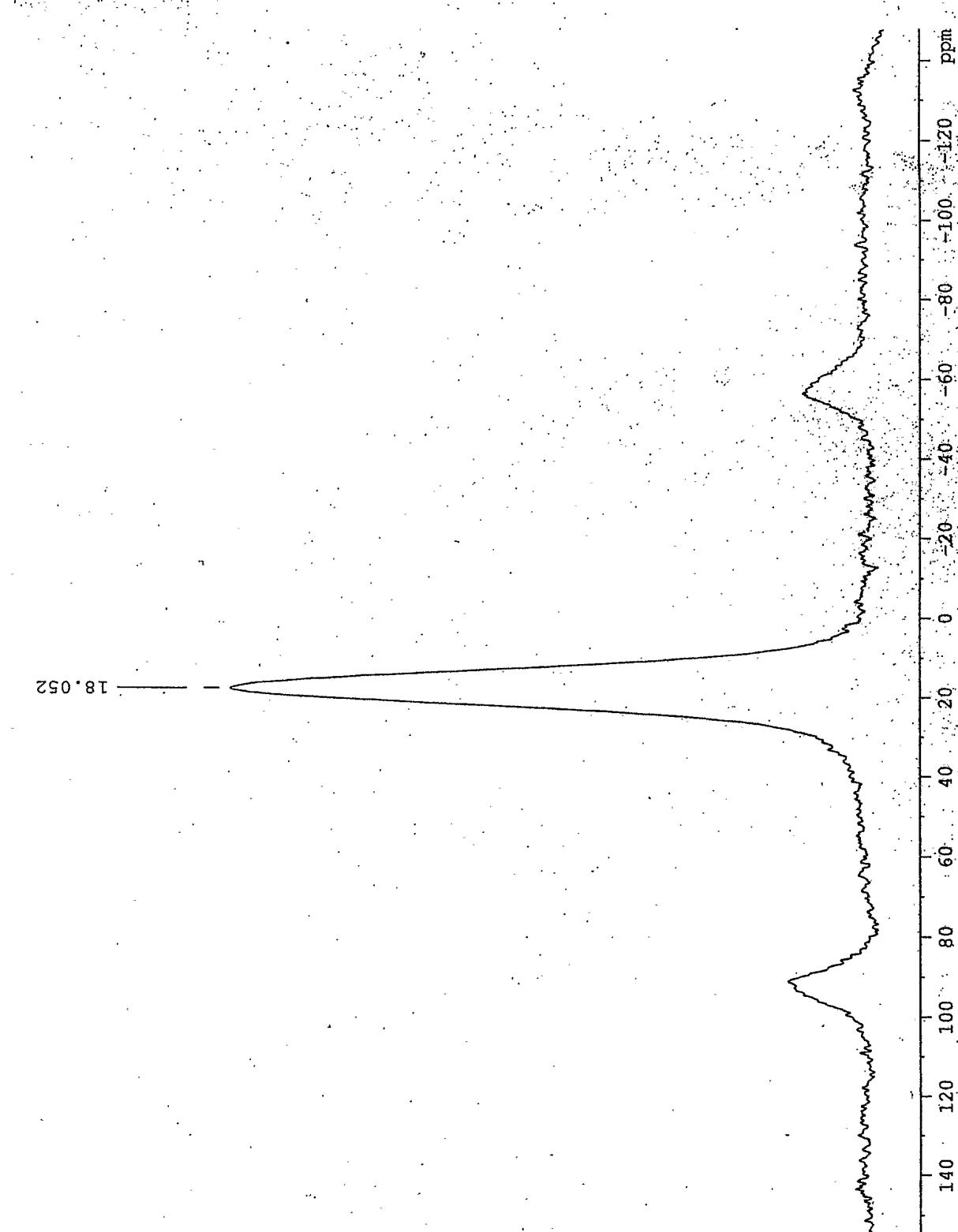
IČ spektrum semikrystalické formy risedronátu sodného



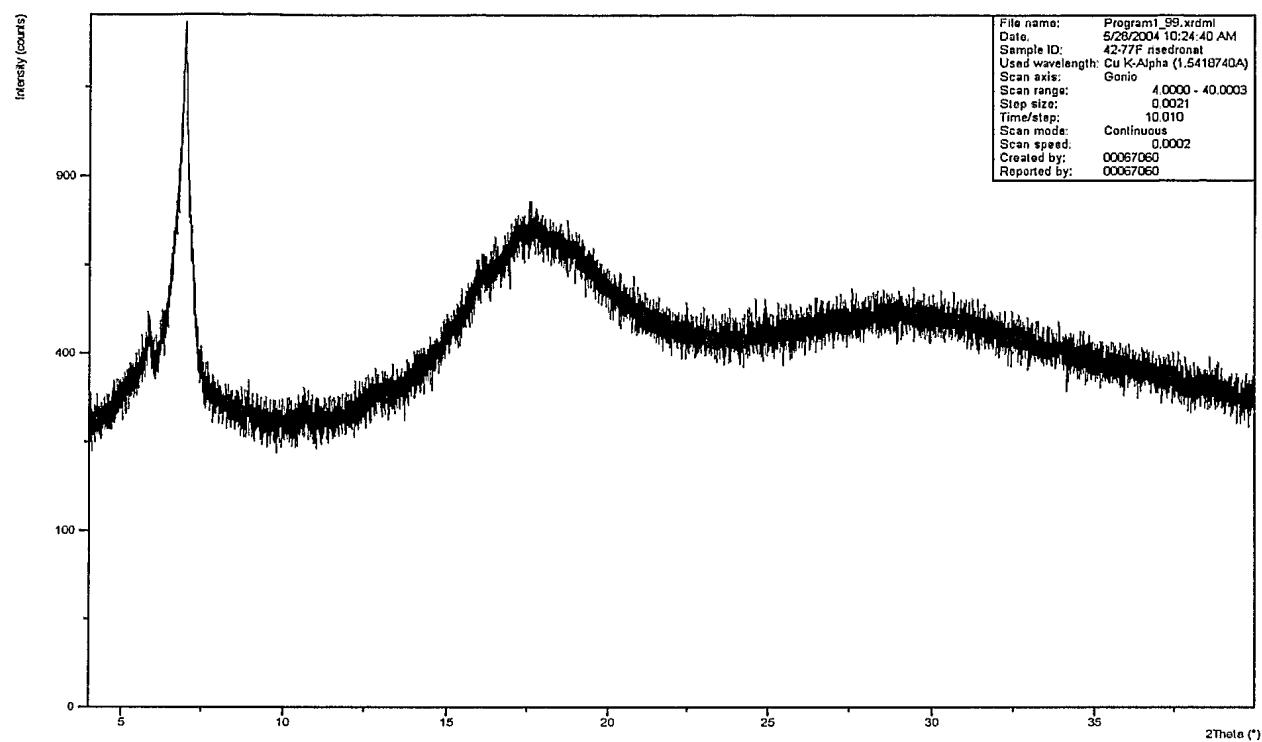
Obr. 2 ^{13}C CP MAS NMR vzorku semikrystalické formy risedronátu sodného



Obr. 3 ^{31}P CP MAS NMR vzorku semikrystalické formy risedronátu sodného



Obr. 4 RTG difraktogram vzorku semikrystalické formy risedronátu sodného



**CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE**

certifies herewith that
Zentiva, a.s., Praha, CZ

filed on July 8, 2004

an application of the invention – file No. **PV 2004-798**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

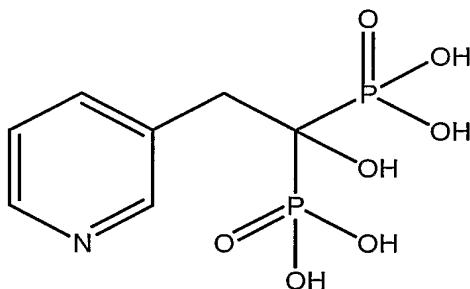
(Round stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

SEMI-CRYSTALLINE FORM OF RISEDRONATE MONOSODIUM, METHOD OF PREPARATION AND PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING THE SAME

Technical Field

The invention concerns a new semi-crystalline form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid of formula (I)



I

and a method of its manufacture, as well as to pharmaceutical formulation containing the same.

Background Art

Geminal bisphosphonates, such as for example salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) or 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid (ALENDRONATE) have been used for already some time to treat bone diseases and for management of the metabolism of calcium.

Preparation of risedronic acid consists in the reaction of 3-pyridylacetic acid with phosphorous acid and phosphorus trichloride and subsequent hydrolysis of the resulting intermediates. A general method of this preparation of bisphosphonic acids was presented in JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) of Nissan Chemical Industries and in the article of W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Preparation of risedronate was presented in EP 186405 (1986) of Procter & Gamble.

Bisphosphonic acids are used in the form of various non-toxic and pharmaceutically acceptable esters, salts of alkali metals and alkaline-earth metals and their various hydrates. The form of the substance can have fundamental influence on its solubility and biological availability. The sodium and calcium salts are the preferred forms of risedronate.

3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid is used especially in the form of its monosodium salt (SODIUM RISEDRONATE). This salt, like a number of geminal bisphosphonic acids and their salts, can form hydrates. So far, anhydrous crystalline form of monosodium 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate, its monohydrate and pentahemihydrate have been described, namely in Procter & Gamble's application WO 0156983 A2. Of the two mentioned hydrates, only the pentahemihydrate form is thermodynamically stable. The monohydrate spontaneously transforms to the stable pentahemihydrate.

The pentahemihydrate is prepared by forming a suspension of risedronic acid in water at about 60 °C, adjusting the pH of the suspension to 4.5 to 5 with sodium hydroxide, by adding isopropanol to the resulting solution at the same temperature, and by cooling gradually the resulting suspension. The temperature of formation of first crystals is important for producing pure pentahemihydrate, which is most preferably maintained at between 50 to 70 °C.

The monohydrate containing formulation, described in application WO 01/56983, therefore, necessarily absorbs water from the environment and changes its composition. This can be a significant source of instability of this form.

CZ patent 293349 describes higher hydrates of the monosodium, di-sodium and tri-sodium salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid. It has turned out that these salts do not take in any additional water from the air and it can be assumed that a composition comprising them will be more stable than that comprising the earlier-described mixture of the monosodium salt mono- and pentahemihydrates. The pentahydrate form of the monosodium salt is described therein, *inter alia*. The pentahydrate is one of alternative solutions to the earlier-described hemipentahydrate. It is stable especially in the wet environment. This hydrate was prepared from a solution of the monosodium salt in water, which is poured at 80 °C into isopropanol, cooled to -7 to -10 °C.

Another solution is described in patent application WO 03/086355. The structure of the earlier-known hemipentahydrate was designated as polymorph A therein. The new crystalline form B, disclosed in this application, is the monohydrate; contrary to the earlier-known monohydrate, it is stable at normal conditions. In the invention, further crystalline forms C through H are also defined.

Methods of preparation of individual forms consist either in boiling a suspension of risedronic acid in a solution of sodium hydroxide in a mixture water-organic solvent, or in heating the monosodium salt to 100 to 200 °C, or in exposing the salt to wet atmosphere for longer periods of time.

All forms of the monosodium salt of risedronic acid, described so far, have been crystalline. However, it turns out in many cases relating to pharmaceutically active substances that an amorphous form is biologically more available. Because biological availability of salts of bisphosphonic acids is generally very low – the organism usually makes use of about 1 % of the total mass of the used active substance – it is desirable to find such forms that would have a larger utilizable portion.

The present invention, therefore, concerns a new semi-crystalline form of the monosodium salt of risedronic acid (or risedronate sodium).

Disclosure of Invention

The substance to which this invention relates – semi-crystalline monosodium salt of risedronic acid – is termed semi-crystalline risedronate throughout the specification.

The invention consists in a new semi-crystalline form of risedronate. It has turned out that this form is stable at normal conditions and that it is suitable for preparation of a pharmaceutical formulation. The semi-crystalline form of risedronate can contain 0 to 7 % of water. In a preferred embodiment it contains 4 to 7 % of water, where the substance is more stable also in the wet environment.

The semi-crystalline form can be characterized as a virtually amorphous substance, i.e., that for which no crystal lattice is defined. For the semi-crystalline form, however, larger or

smaller symptoms of an arrangement can be identified by methods of structural analysis.

Given that usual methods can determine an admixture of a crystalline phase in concentrations of 2 to 5 %, it is obvious that the semi-crystalline form contains, if any, only a small amount of a crystalline phase. The intensities of isolated peaks, measured by the method of X-ray diffraction, would, however, correspond to a substantially larger fraction. The semi-crystalline form cannot therefore be characterized otherwise than as an amorph with symptoms of arrangement in a certain direction, i.e. not in the three-dimensional crystal lattice.

This form is well characterized by the X-ray diffraction pattern, where one can observe two sharp characteristic peaks at angles of 5.85 and 6.99 ° 2θ; moreover, this form is characteristic by a very broad band at 17.6 ° 2θ and a plateau (without peaks) between 23 – 35 ° 2θ. In the ¹³C and ³¹P of CP MAS NMR spectra and IR spectra there can be observed expanded lines, caused by non-existence of preferential orientation of molecules in the semi-crystalline form. The substance according to the invention is characterized especially by expanded bands at 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 and 809 cm⁻¹ in the IR spectrum and expanded bands at 137.9, 124.5, 73.6, 36.8 ppm in the ¹³C CP MAS NMR spectrum.

The semi-crystalline form can be prepared by heating crystalline risedronate pentahydrate at a temperature above 60 °C for several hours, especially at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours. It is preferable to heat up at 100 to 140 °C, more preferably at 110 °C.

The content of water in the semi-crystalline form of risedronate sodium is determined by the TGA method and it depends on the length and temperature of drying and it does not have any influence on changes of characteristic spectra of the substance.

Another aspect of the invention includes a pharmaceutical formulation containing semi-crystalline risedronate.

Preferred pharmaceutical formulations for utilization of semi-crystalline risedronate are oral formulations, especially in the form of tablets. Besides the active substance, suitable diluents, binders, disintegrants and glidants are used to prepare the tablet.

A composition that can be directly compressed is an extraordinarily advantageous combination, where a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose plays the role of the diluent. This combination displays exceptional stability, especially in the wet environment.

A dosage form can contain 5 to 35 mg of the active substance, based on pure risedronic acid. Forms of 5 mg for once-a-day administration and 35 mg for once-a-week administration are the preferable ones.

Brief Description of Drawings

Figure 1 presents the IR spectrum of semi-crystalline risedronate according to the invention. Figure 2 presents the ^{13}C CP MAS NMR spectrum of semi-crystalline risedronate according to the invention.

Figure 3 presents the ^{31}P CP MAS NMR spectrum of semi-crystalline risedronate according to the invention.

Figure 4 presents the X-ray diffraction pattern of semi-crystalline risedronate according to the invention.

Examples

Example 1

A procedure of preparation of the semi-crystalline form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried at 110 °C for 20 hours. 8.2 g of the semi-crystalline form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction (Figure 4), ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra (Figures 2 and 3) and IR spectra (Figure 1). Thus prepared semi-crystalline risedronate contained 1.7 % of water.

Example 2

A procedure of preparation of the semi-crystalline form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried at 50 °C for 5 hours, then the temperature was elevated to 100 °C and drying was continued for 10

hours. 8.5 g of the semi-crystalline form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction, ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra and IR spectra. Thus prepared semi-crystalline risedronate contained 1.5 % of water.

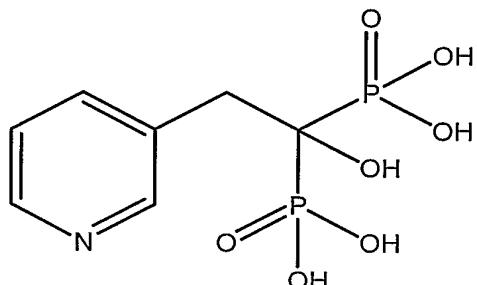
Example 3

A procedure of preparation of the semi-crystalline form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried under pressure of 10 -30 kPa at 100 °C for 10 hours. 8.1 g of the semi-crystalline form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction, ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra and IR spectra. Thus prepared semi-crystalline risedronate contained 0.8 % of water.

C L A I M S

1. The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in a semi-crystalline form.
2. The substance in the semi-crystalline form according to claim 1, characterized by the X-ray diffraction pattern obtained in the CuK α radiation of the wavelength of 1.541874 Å, characterized by two sharp peaks at 2 θ angles of 5.856 and 6.99 ° and a broad band at 2 θ 17.6 ° and a plateau (without peaks) between 2 θ angles of 23 – 35 °.
3. The substance in the semi-crystalline form according to claim 1, characterized by expanded bands at 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 and 809 cm⁻¹ in the IR spectrum and by expanded bands at 137.9, 124.5, 73.6, 36.8 ppm in the ¹³C CP MAS NMR spectrum.
4. The substance in the semi-crystalline form according to claim 1, 2 or 3, characterized by a water content of 0 to 7 % by weight, which does not have any influence on the semi-crystalline character of the substance.
5. The substance in the semi-crystalline form according to claim 4, having the water content of 4 to 7 % by weight.
6. A method of preparation of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the semi-crystalline form according to any of claims 1 through 5, characterized in that 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid of formula (I)



I

in the crystalline form is heated at 50 to 120 °C, under a pressure of 10 to 100 kPa, for 1 to 48 hours.

7. The method according to claim 6, characterized in that the crystalline substance of formula I is used in the form of pentahydrate.
8. The method according to claim 6 or 7, characterized in that the crystalline substance of formula I is heated at 50 to 100 °C, the temperature being gradually elevated.
9. The method according to claim 7, characterized in that the pentahydrate of the substance of formula I is heated at 110 °C for 18 to 48 hours.
10. The method according to claim 7 or 8, characterized in that heating is carried out under a reduced pressure, preferably at 10 to 30 kPa.
11. A pharmaceutical formulation, characterized in that it contains the substance in the semi-crystalline form according to claim 1 and at least one other pharmaceutically utilizable substance.
12. The pharmaceutical formulation according to claim 11, characterized in that it is a tablet containing further a combination of mannitol and microcrystalline cellulose.
13. The pharmaceutical formulation according to claim 11 or 12, characterized in that it contains 5 or 35 mg of the active substance.

Abstract

Title of Invention: Semi-crystalline form of risedronate monosodium, method of preparation and pharmaceutical formulation containing the same

The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the semi-crystalline form a pharmaceutical formulation thereof. The method of preparation consists in heating 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the crystalline form at 50 to 120 °C, under a pressure of 10 to 100 kPa, for 1 to 48 hours.

Fig. 1

IR spectra of the semi-crystalline form of risedronate sodium

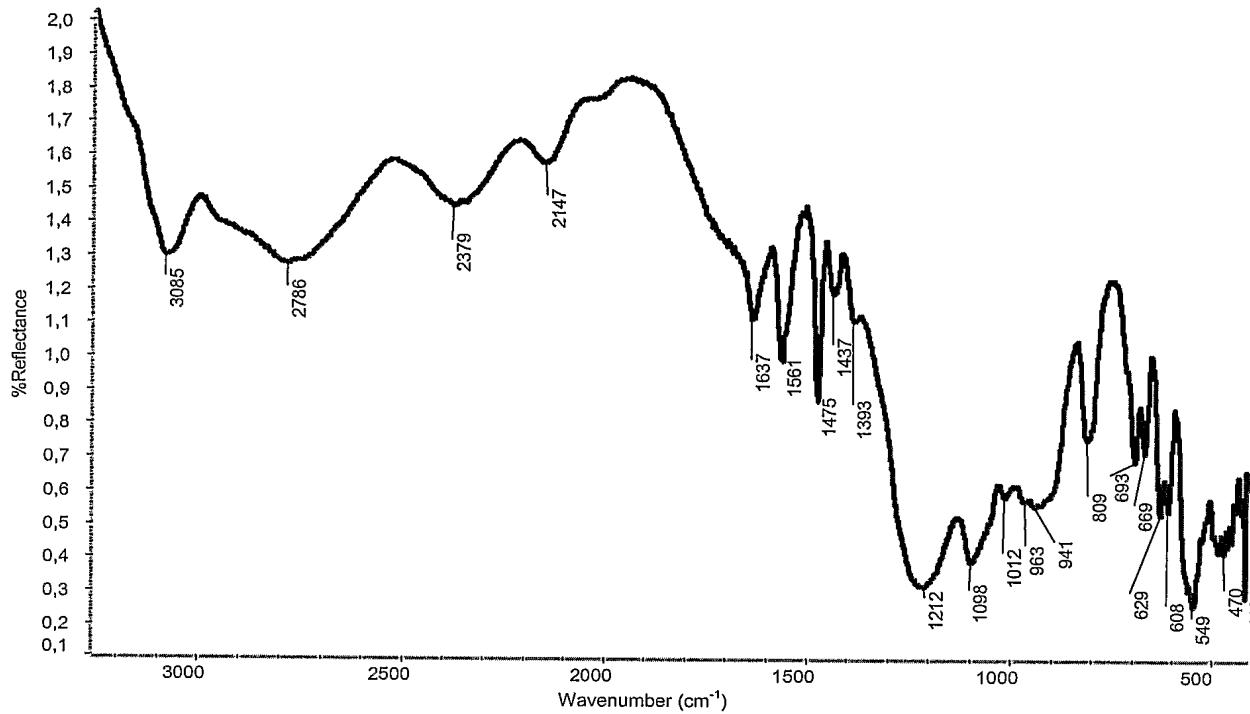


Fig. 2 ^{13}C CP MAS NMR of a sample of the semi-crystalline form of risendronate sodium

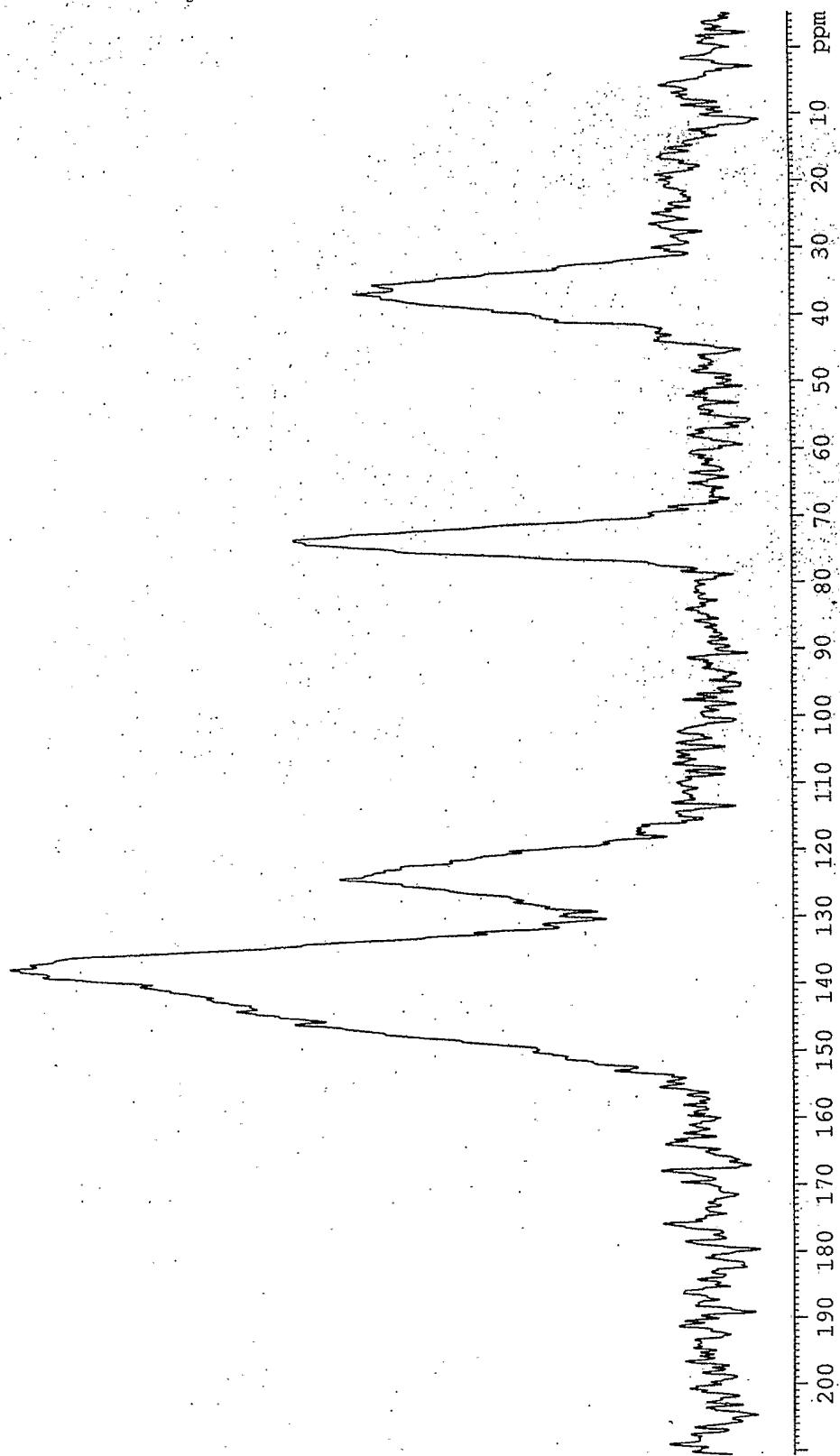


Fig. 3 ^{31}P CP MAS NMR of a sample of the semi-crystalline form of risendronate sodium

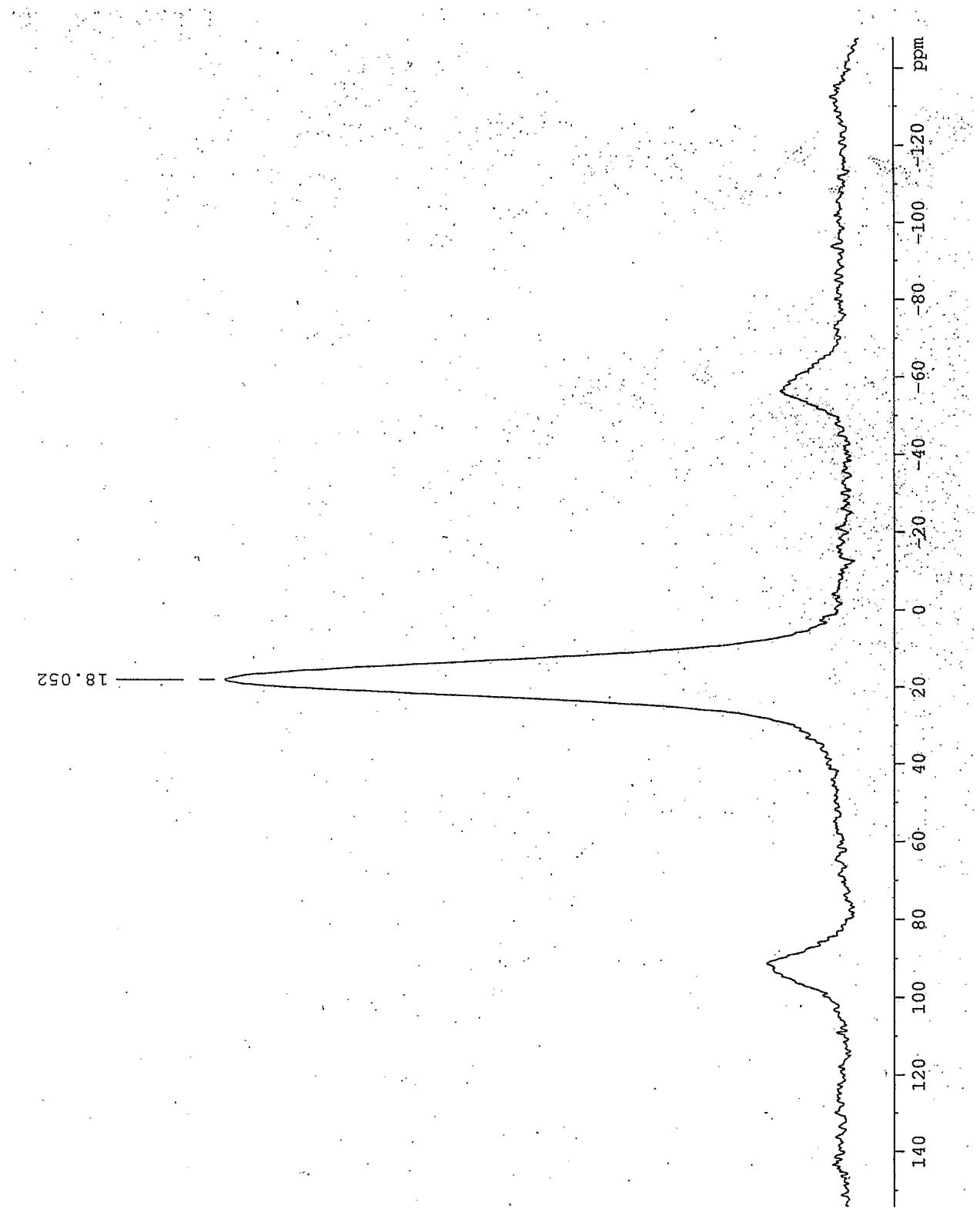
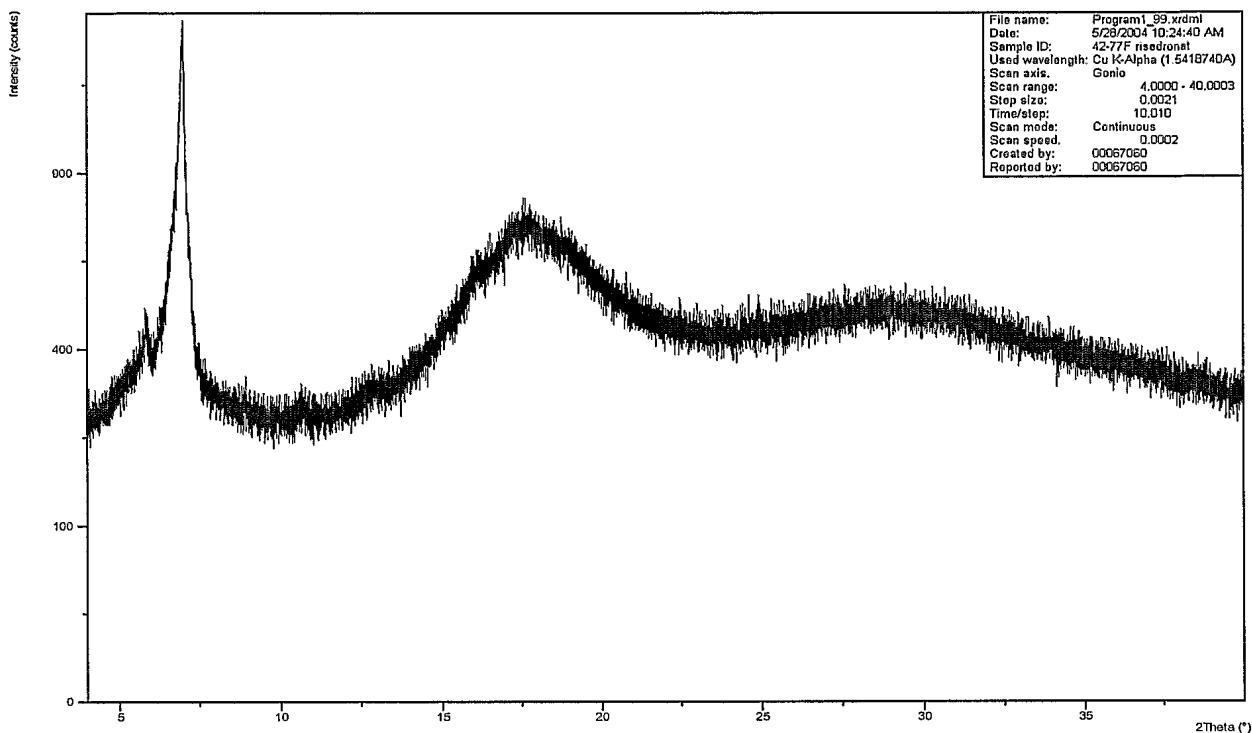
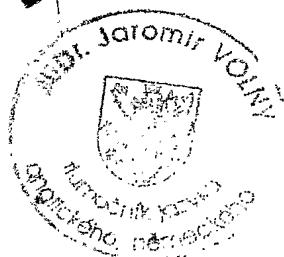


Fig. 4
sodium

X-ray diffractogram of the semi-crystalline form of risedronate





Ref. No. 4348 / 05

I, undersigned, certify by these presents, with reference to my status as the permanent sworn interpreter of the English language, appointed by the decree of the Ministry of Justice of the Czech Republic, dated November 5, 1985, Ref. No. ZT 1941/85, that the above is the true and exact translation of the Czech text of the annexed document.

Prague, February 15, 2005



JUDr. Jaromír Volný
Sworn interpreter